

Artigo
Original

Diabetes e Doença Cardiovascular: prognóstico após cinco anos de revascularização percutânea

6

Diabetes and Cardiovascular Disease: prognosis five years after percutaneous revascularization

Hugo Filipe de Mendonça Arruda Gonçalves Café, Bruno Francisco Taborda Oliveira Silva, Nuno Miguel Marçalo Santos, Marco Filipe Gomes Serrão, Ana Paula Moreira Faria, António Manuel Drummond Freitas, Décio Higino Silva Pereira, José Jorge Rodrigues Araújo

Resumo

Fundamentos: O diabetes mellitus (DM) é reconhecidamente fator de risco cardiovascular. Sabendo-se que a intervenção coronariana percutânea (ICP) melhora o prognóstico da doença coronariana (DC), pretendemos verificar se esse efeito é similar em doentes diabéticos (D) e não diabéticos (ND).

Objetivo: Analisar o prognóstico em longo prazo do DM em pacientes submetidos a ICP.

Métodos: Estudo de coorte, unicêntrico, retrospectivo, envolvendo pacientes consecutivos submetidos à ICP, eletiva ou de urgência, entre janeiro 2002 e dezembro 2003. Definiram-se dois grupos: pacientes com DM (D) e sem DM (ND). Compararam-se as variáveis clínicas e angiográficas da ICP com o resultado clínico ao final de cinco anos. Definiram-se como eventos maiores cardiovasculares (EMC): morte, nova síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico (AVE) e nova revascularização cirúrgica ou ICP. Foram ainda avaliadas as taxas de trombose de *stent*, revascularização do vaso-alvo (RVA) e revascularização da lesão-alvo (RLA).

Resultados: O seguimento em cinco anos foi 94%. Foram realizadas 446 ICP em 406 pacientes, média de idade = 63,0±11 anos, 70,4% masculino. Destes, 128 (31,5%) eram do grupo D. Em cinco anos o valor de EMC foi 50,7% para D e 36,7% para N. Encontrou-se mortalidade global de 28,1% vs. 14,4% ($p=0,0016$) e mortalidade cardiovascular de 15,6% vs. 8,3% ($p=0,039$), respectivamente, para D vs. ND. Os restantes parâmetros não foram estatisticamente significativos. Não houve diferenças em termos de trombose de *stent* e tipos de *stent* utilizados nos dois grupos.

Abstract

Background: Diabetes Mellitus (DM) is a recognized cardiovascular risk factor, and knowing that percutaneous coronary intervention (PCI) improves prognoses of coronary artery disease (CAD), we intend to ascertain whether this effect is similar in diabetic (D) and non-diabetic (ND) patients.

Objective: To analyze the long term impact of DM in patients undergoing PCI.

Methods: Retrospective unicentric cohort study of consecutive patients undergoing elective or urgent PCI between January 2002 and December 2003, divided into two groups: diabetic (D) and non-diabetic (ND). Clinical, angiographic and coronary intervention PCI profiles were compared to clinical outcome at 5 years. Major cardiovascular events (MACE) were defined as death, new acute coronary syndrome (ACS), stroke (S), and new surgical (CABG) or percutaneous (PCI) revascularization. The stent thrombosis, target vessel revascularization (TVR) and target lesion revascularization (TLR) rates were also evaluated.

Results: The five year follow-up rate was 94%. During the study, 446 PCIs were performed on 406 patients; 63.0±11 years old, 70.4% male. Among them, 128 (31.5%) were D. At the five-year follow-up, the MACE rate was 50.7% for D and 36.7% for ND ($p=0.01$). The global mortality rates were 28.1% vs 14.4% ($p=0.0016$) and the cardiovascular mortality rates were 15.6% vs. 8.3% ($p=0.039$) for D and ND respectively. The remaining parameters were not statistically significant. No differences were noted between stent thrombosis and the stent types used in both groups.

Serviço de Cardiologia Médico-Cirúrgica - Centro Hospitalar do Funchal - Madeira, Portugal

Correspondência: Hugo Filipe de Mendonça Arruda Gonçalves Café
E-mail: hmcafe@gmail.com

Serviço de Cardiologia Médico-Cirúrgica, Hospital Dr. Nélcio Mendonça
Avenida Luís de Camões, 57 - 9004-514 - Funchal, Madeira, Portugal

Recebido em: 13/01/2012 | Aceito em: 23/03/2012

Conclusões: A DM constituiu uma situação de risco acrescido em longo prazo para pacientes submetidos a ICP.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Fatores de risco; Doença das coronárias; Prognóstico; Angioplastia; Estudos de coortes

Conclusion: DM constituted a risk factor for long term outcome in D patients undergoing PCI.

Keywords: Diabetes mellitus; Risk factors; Coronary disease; Prognosis; Angioplasty; Cohort studies

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma doença com influência substancial na morbidade e mortalidade cardiovascular, efeitos estes já amplamente demonstrados por inúmeros estudos clínicos¹. A presença de DM condiciona um risco cardiovascular similar ao antecedente de infarto do miocárdio, portanto é fundamental avaliar intensamente esses doentes¹. Em doentes diabéticos, o uso da intervenção coronariana percutânea (ICP) melhora o prognóstico, particularmente com a utilização de *stents* eluídos, mantendo no entanto diferenças importantes em relação a pacientes não diabéticos^{2,3}. Torna-se importante saber se essa diferença de prognóstico se mantém em intervalos de tempo mais longo. Foram então avaliados doentes diabéticos e não diabéticos submetidos a ICP por indicações várias e realizado o seu seguimento em cinco anos, procurando avaliar se neste intervalo de tempo o prognóstico dos doentes diabéticos se mantinha mais nefasto.

Metodologia

Realizou-se um estudo de coorte, retrospectivo e unicêntrico, envolvendo pacientes consecutivos submetidos a ICP entre janeiro 2002 a dezembro 2003. Foram estudados 403 pacientes com indicação para ICP quer aguda quer eletiva, durante um período de cinco anos. Avaliou-se ainda a taxa de trombose de *stent* segundo critérios da ARC (*Academic Research Consortium*)⁴ e as taxas de revascularização do vaso-alvo (RVA) e da lesão-alvo (RLA).

Como critérios de inclusão foram considerados os pacientes com lesões angiograficamente significativas em que se decidiu pela realização de ICP. As indicações para ICP variaram desde síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST (SCACSST), sem elevação do segmento ST (SCASSST), angina instável até procedimentos de avaliação diagnóstica em pacientes com angina estável ou mesmo em pacientes assintomáticos mas de risco cardiovascular elevado.

Definiram-se dois grupos: pacientes diabéticos (D) e pacientes não diabéticos (ND). A definição de doente diabético obedeceu aos critérios da WHO (*World Health Organization*)⁵: glicemia em jejum $\geq 7,0$ mmol/l

(126mg/dl) ou glicemia duas horas após a ingestão de 75g de glicose oral $\geq 11,1$ mmol/l (200mg/dl). As amostras para determinação da glicemia foram venosas em todos os casos⁵.

Foram comparadas as variáveis clínicas, angiográficas, da ICP e o resultado clínico em longo prazo, ou seja, ao final de cinco anos, definindo eventos maiores cardiovasculares (EMC) como morte, infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e nova revascularização cirúrgica (RC) ou percutânea. Os EMC foram contabilizados desde a data da ICP inicial até cinco anos depois.

Realizou-se ainda a avaliação das taxas de trombose de *stent*, particularmente revascularização do vaso-alvo (RVA) e revascularização da lesão-alvo (RLA) em ambos os grupos, de acordo com a definição da ARC (*Academic Research Consortium*)⁴. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando o tratamento e a utilização dos seus dados para estudos científicos.

O seguimento foi realizado através da consulta do processo clínico, da base de dados do Departamento de Hemodinâmica do Serviço e, quando necessário, através de contato telefônico.

O tratamento estatístico abrangeu análise bivariada, utilizando o teste do qui-quadrado ou exato de Fischer e o teste t de Student; e multivariada, através de modelo de regressão logística. Realizou-se também a apresentação das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Considerou-se o valor de $p < 0,05$ estatisticamente significativo. O software utilizado nos cálculos estatísticos foi o SPSS, versão 14.

Resultados

No período considerado realizaram-se 446 ICP correspondentes a 403 pacientes. Destes, 128 (32%) eram diabéticos. O grupo diabético apresentou maior incidência de hipertensão arterial (HA) (75,0% vs. 59,4%, $p=0,002$), menos elementos do sexo feminino (62,5% vs. 73,7%, $p=0,021$), índice de massa corporal (IMC) superior (28,19 kg/m² vs. 27,14 kg/m², $p=0,014$) e menos fumantes (20,3% vs. 34,2%, $p=0,005$) (Tabela 1).

Em termos de medicação, salienta-se o maior uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) no grupo D (50% vs. 28,8%, $p \leq 0,001$), bem como de antagonistas de canais de cálcio (37,5% vs. 26,6%, $p = 0,026$) (Tabela 2).

Tabela 1
Características demográficas dos dois grupos estudados

	ND (n=275)	D (n=128)	Valor p
Idade (média±DP)	61,87±11,59	63,66±9,85	0,109
IMC (kg/m ²) (média±DP)	27,14±0,34	28,19±0,04	0,014
Sexo masculino (%)	73,74	62,50	0,021
SCA prévio (%)	34,20	39,1	0,339
ICP prévia (%)	11,20	7	0,196
RC prévia (%)	3,20	7	0,084
Fumante (%)	34,20	20,30	0,005
HA (%)	59,40	75	0,002
Aumento CT (%)	66,20	71,90	0,254
FEVE >55%	63,5	60,7	0,097
Creatinina sérica >2mg/dL (%)	1,4	3,9	0,117

ND=não diabéticos; D=diabéticos; IMC=índice de massa corporal; SCA=síndrome coronariana aguda; ICP=intervenção coronariana percutânea; RC=revascularização cirúrgica; HA=hipertensão arterial; CT=colesterol total; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo, DP=desvio-padrão

Tabela 2
Medicação utilizada, por grupo estudado

	ND (n=275)	D (n=128)	Valor p
Betabloqueador (%)	54,3	56,3	0,716
AAS (%)	79,1	82,8	0,387
Tienopiridina (%)	21,2	18,0	0,448
IECA (%)	28,8	50,0	<0,001
Estatinas (%)	52,5	60,9	0,113
Nitratos (%)	68,3	67,2	0,816
Antag. Ca ²⁺ (%)	26,6	37,5	0,026

ND=não diabéticos; D=diabéticos; AAS=ácido acetilsalicílico; IECA=inibidores da enzima de conversão da angiotensina; Antag. Ca²⁺=antagonista de cálcio

Na primeira ICP realizada, destaca-se no grupo D: a maior percentagem de doença multivaso (62,5% vs. 48,9%, $p = 0,014$), a maior percentagem de lesões do tronco comum (TC) e da artéria descendente anterior (DA) (77,3% vs. 65,1%, $p = 0,013$), bem como a maior utilização de *stents* eluídos (SE) (39,1% vs. 17,3%, $p \leq 0,001$) (Tabelas 3A, 3B e 3C).

A taxa de seguimento aos cinco anos conseguida foi 93,9%. Dos pacientes sem informação disponível, 2,7% eram não residentes em Portugal. Aos cinco

Tabela 3A
Resultados da primeira ICP realizada, por grupo estudado

	ND (n=275)	D (n=128)	Valor p
Doença multivaso (%)	48,90	62,50	0,014
Lesão TC/DA (%)	65,10	77,30	0,013
Lesão tipo B/C (%)	85,20	88,30	0,504
Uso de <i>stent</i> (SM + SE) (%)	92,10	96,90	0,067
SM (%)	78,80	68,80	0,029
SE (%)	17,30	39,10	<0,001
Revascularização completa (%)	61,50	53,10	0,111

ND=não diabéticos; D=diabéticos; ICP=intervenção coronariana percutânea; TC=tronco comum (artéria coronária); DA=descendente anterior (artéria coronária); Lesão tipo B/C=tipo da lesão angiográfica; SM=*stent* metálico; SE=*stent* eluído

Tabela 3B
Número de *stents* colocados, por grupo estudado

Nº de <i>stents</i> colocados	ND (n=275)	D (n=128)	Valor p
0	6	1	ns
1	144	63	<0,001
2	81	35	<0,001
3	20	16	ns
4	7	6	ns
5	2	3	ns
6	2	1	ns

ND=não diabéticos; D=diabéticos; ns=não significativo

Tabela 3C
Largura dos *stents* (em mm) colocados, por grupo estudado

Largura do <i>stent</i> utilizado	ND (n=275)	D (n=128)	Valor p
2	30	21	ns
2,15	1	1	ns
2,25	43	23	0,019
2,5	73	39	0,002
2,75	34	16	0,002
3	33	16	0,021
3,5	36	6	<0,001
4	4	2	ns

ND=não diabéticos; D=diabéticos; ns=não significativo

anos de seguimento, a taxa de EMC foi 55,2% para o grupo D e 41,5% para ND ($p = 0,015$). Comparando os resultados finais de forma individual, D vs. ND, obteve-se: mortalidade global 28,1% vs. 14,4% ($p = 0,01$); mortalidade cardíaca 15,6% vs. 8,3% ($p = 0,039$); IAM não fatal 16,4% vs. 9,7% ($p = 0,052$)

(Figura 1). A sobrevivência do grupo D foi substancialmente inferior ao grupo ND (Figura 2).

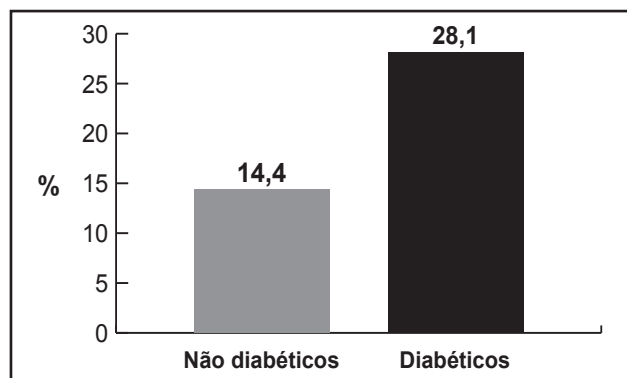


Figura 1
Mortalidade global, por grupo estudado
p=0,01

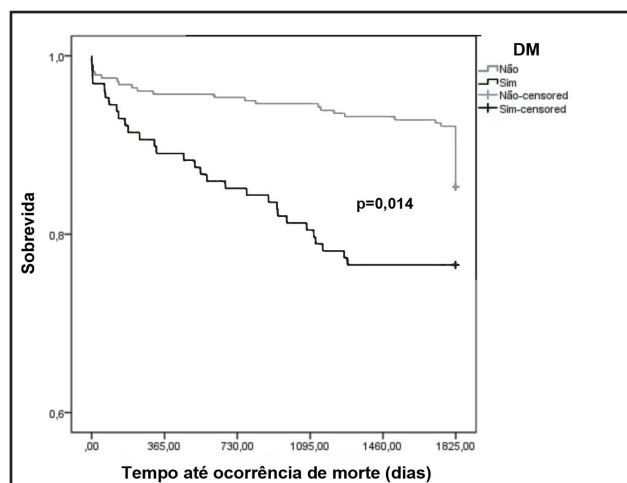


Figura 2
Curva de Kaplan-Meier de mortalidade global na população estudada.
teste de log-rank

Os demais parâmetros de EMC não obtiveram significância estatística, sendo eles: RC (1% vs. 1%, p=0,42); ICP de novo (18% vs. 16%, p=0,59) e AVE (7% vs. 6%, p=0,73). Não houve diferenças estatisticamente significativas na avaliação no grupo D vs. ND relativamente às taxas de RVA e RLA: RVA (13,28 vs. 11,87, p=ns), RLA (7,81% vs. 8,27%, p=ns) e trombose de *stent* segundo os critérios da ARC (4,69% vs. 2,16%, p=ns). A frequência de trombose de *stent* segundo os critérios da ARC foi de 0,6% ao ano.

Na análise multivariada de regressão logística, na qual se considerou toda a população estudada, a DM apareceu como fator de risco independente, condicionando um risco de mortalidade substancial (RR 3,151; 1,688-5,881; IC95%). Como fatores protetores, salientam-se o uso de betabloqueadores (RR 0,482; 0,268-0,866; IC95%), o sucesso da ICP (RR 0,457; 0,199-1,052; IC95%), a utilização de SE (RR 0,374; 0,171-0,817; IC95%) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (que se considerou >55%) (RR 0,981; 0,963-0,999; IC95%) (Tabela 4).

Discussão

A DM é uma pandemia que representará, em 2030, 78% da população da Europa⁶. Haffner et al.¹ descreveram o elevado risco cardiovascular a que um diabético está sujeito, similar a um paciente não diabético com evento isquêmico prévio, no qual a avaliação intensiva é fundamental. Este risco é patente no presente estudo, em que o grupo diabético apresenta um perfil basal pior, com mais doença multivascular, mais lesões do TC e

Tabela 4
Análise multivariada de regressão logística

Variável	RR	valor p	Intervalo de confiança	
			Inferior	Superior
Idade	1,061	0,000	1,028	1,095
Diabetes mellitus	3,151	0,000	1,688	5,881
CT>200mg/dL	0,579	0,075	0,317	1,057
Creatinina sérica >2mg/dL	12,129	0,003	2,365	62,206
Uso de betabloqueador	0,482	0,015	0,268	0,866
Uso de IECA	1,566	0,143	0,86	2,852
FEVE >55%	0,981	0,036	0,963	0,999
Uso de SE	0,374	0,014	0,171	0,817
Sucesso da ICP	0,457	0,066	0,199	1,052

Verificam-se como variáveis independentes de mortalidade: idade, presença de diabetes mellitus e creatinina sérica >2mg/dL. Como fatores protetores verifica-se a fração de ejeção do VE preservada, o uso de IECA e o uso de SE.

FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SE=*stent* eluído; CT=colesterol total; IECA=inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ICP=intervenção coronariana percutânea

DA, mais HA e maior IMC (“herança” da sua patologia diabética).

A DM está também associada a maior risco de restenose, trombose de *stent* e morte pós-ICP^{1,2,7}, sendo que é preferível a utilização de SE na ICP dos pacientes diabéticos pelos melhores resultados obtidos, particularmente na menor taxa de reestenose^{2,3,7}. Estudo anterior a este já havia sido realizado por este mesmo grupo, com seguimento de um ano, confirmando estes dados⁸. Aos cinco anos, não foram encontradas diferenças significativas na terapêutica médica entre os dois grupos, excetuando o resultado esperado de maior uso de IECA no grupo diabético.

De acordo com Donahoe et al.⁹, a DM é um preditor independente de prognóstico adverso na cardiopatia isquêmica. Esta noção é patente no presente estudo, que revelou com significância estatística um maior número de eventos totais, de mortalidade total e de mortalidade cardiovascular em seguimento de cinco anos do grupo diabético. Apesar de não ser estatisticamente significativo, o resultado encontrado para IAM não fatal nos diferentes grupos mostra forte tendência de risco acrescido para os diabéticos.

De igual modo, e apesar da maior utilização de SE, a taxa de estenose de *stent* é substancialmente superior no grupo diabético, ainda que não estatisticamente significativa. Caso este estudo inclísse maior número de participantes, certamente haveria potência estatística suficiente para comprovar este achado.

Obteve-se um dado curioso nos resultados da análise multivariada de regressão logística: o fato de o uso de IECA, medicamentos comprovadamente benéficos na DM, ter sido associado a pior prognóstico. Isto se deve, possivelmente, a complicações metabólicas e eventuais episódios de hipotensão em pacientes polimedicados, o que não foi explorado neste trabalho.

Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações. A mais evidente é o fato de ser um estudo não randomizado, que englobou pacientes consecutivos em situações clínicas diversas, desde SCASSST, SCACSST e angina instável, até procedimentos de avaliação diagnóstica em pacientes com angina estável ou mesmo em pacientes assintomáticos mas de risco cardiovascular elevado, nos quais posteriormente se revelou necessária a colocação de *stent*.

Se é verdade que a falta de randomização dificulta a comparação entre diabéticos e não diabéticos, considerando apenas a DM, também será importante referir que o presente estudo mostra a população “real” que se apresenta no dia a dia na prática médica, o que dará uma ideia mais aproximada daquilo que se pode esperar para os “nossos” pacientes, e não para os “pacientes-modelo” dos estudos randomizados.

Não se pode de fato afirmar que a DM levou a pior prognóstico cardiovascular dos pacientes, mas se pode afirmar que existe um prognóstico pior nesses pacientes. A mesma conclusão é válida para o caso do uso de *stents* eluídos (SE), quando se verificou que houve piores resultados no grupo D apesar do uso desses *stents*, dado que o estudo não foi desenhado com essa intenção. No entanto, e sabendo-se do melhor resultado que geralmente se obtém nos pacientes com DM que usam SE, pode-se assumir que o prognóstico verificado, apesar de mau, seria pior caso fossem utilizados *stents* metálicos (SM). Conclusão esta apoiada no fato de o uso de SE ter sido um fator protetor no presente estudo.

Conclusão

Apesar da utilização de terapia mais agressiva (e.g. maior uso de SE e IECA), o prognóstico de cinco anos dos pacientes diabéticos submetidos a ICP mantém-se mais sombrio do que aqueles não diabéticos, registrando-se maior mortalidade e morbidade na presença de diabetes mellitus.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesse pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

O presente artigo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

Referências

1. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
2. Iijima R, Ndrepepa G, Mehili J, Markwardt C, Bruskina O, Pache J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J*. 2007;154(4):688-93.

3. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-Analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1399-402.
4. Vranckx P, Kint PP, Morel MA, Van Es GA, Serruys PW, Cutlip DE. Identifying stent thrombosis, a critical appraisal of the Academic Research Consortium (ARC) consensus definitions: a lighthouse and as a toe in the water. *EuroIntervention.* 2008;4(Suppl C):C39-44.
5. World Health Organization. (WHO). International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. [cited on 2012 Jan 23]. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf>
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
7. Sobel BE. Acceleration of restenosis by diabetes: pathogenetic implications. *Circulation.* 2001;103(9):1185-7.
8. Serrão M, Pereira A, Santos N, Silva B, Caires G, Freitas D, et al. Perfil clínico e angiográfico do doente diabético: follow-up a 1 ano. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(4):417-23.
9. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy S, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2007;298(7):765-75.